Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin.

⚙

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf

vorgelegt von

Paul Ervenich
Duisburg-Ruhrort.

1 9 3 1

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Robert Kleinert, Quakenbrück

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Manteufel
Rektor der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

gez.: Vogt
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.

gez.: Meyer
1. Berichterstatter.

gez.: Vogt
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555425_0087

Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin.

Die moderne Bekämpfung der Infektionskrankheiten stellt die selbsttätige Abwehr des menschlichen Organismus in den Vordergrund. Die früheren Bekämpfungsmethoden, insbesondere die seit Jahrtausenden geübte Isolierung des Kranken, können bestenfalls durch Ausschaltung der Infektionsquelle die Weiterverbreitung der Krankheit verhüten. Die schon Infizierten kann sie vor dem Ausbruch der Krankheit nicht bewahren. Auch die Desinfektion, sowohl die laufende am Krankenbett, als auch die Schlußdesinfektion, kann erst bei ausgebrochener Krankheit wirksam werden. Eine großzügige Prophylaxe sucht demgegenüber schon den Ausbruch der Krankheiten bei jedem Einzelnen zu unterbinden, und auch die in der Inkubation befindlichen noch vor dem Ausbruch der Krankheit zu schützen. Es stehen der modernen Medizin dazu mehrere Wege, allgemeine und spezifische Methoden, zur Verfügung. Die Besserung der allgemeinen Hygiene, die Hebung der Widerstandskraft durch richtige Aufzucht der Kinder vom Säuglingsalter an, durch zweckmäßige Ernährung, Sport-, Schul- und Arbeitshygiene, dienen nicht nur der Ertüchtigung für alle Lebensaufgaben, sondern ebenso der allgemeinen Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Man wertet ja heute als ausschlaggebenden Faktor für das Zustandekommen einer Infektionskrankheit eher den Makro-Organismus mit seinem augenblicklichen Immunitätszustand, als den eindringenden Mikro-Organismus mit seinen Angriffswaffen; denn ein auf der Höhe seiner Abwehrkräfte befindlicher Körper mit genügender Leukocytenbildung, Phagocyten-, Opsonin- und Antiagressinproduktion ist jedem eindringenden pathogenen Mikroorganismus gegenüber, auch wenn er ihn nicht ganz abwehren kann, in besserer Lage als ein geschwächter, zur Immunkörperbildung nicht voll fähiger Körper.

Neben diesen allgemeinen Maßnahmen stehen spezifische Verhütungsmethoden gegen einzelne Infektionskrankheiten bezw. ihre Erreger, die sich den unspezifischen Methoden als überlegen erwiesen haben. Als unerreichtes Vorbild dieser

spezifischen Abwehr kann noch heute die Pockenschutzimpfung gelten. Sie zeigt zugleich, daß die Kenntnis der Erreger kein unerläßliches Postulat der spezifischen Prophylaxe ist, wenngleich die Bakteriologie mit ihren Züchtungsmethoden und der Herstellung der spezifischen Vaccinen diese Abwehr sehr erleichtert hat. Auch die Masernprophylaxe dankt einer richtigen Ueberlegung und glücklichen Empirie ihre Erfolge ohne Kenntnis des pathogenen Mikroorganismus.

Diese spezifische Prophylaxe kann zweierlei Wege einschlagen:

1. Die passive Immunisierung durch Injektion präformierter, von anderen Organismen gebildeter Schutzstoffe.
2. Die aktive Immunisierung durch Anregung der Antikörperbildung in dem zu schützenden Organismus selbst.

Die erste Methode hat ihren großen Vorzug bei akuter Gefahr. Bei schon erfolgter Infektion kann sie die Betroffenen noch retten. Bekanntlich können auf diese Weise Diphtherie- und Tetanusinfektionen mit Sicherheit durch die betreffenden antitoxischen Sera verhütet werden. Das in dem Serum enthaltene Antitoxin enthebt die Infizierten der Notwendigkeit, selbst Antitoxin zu bilden und fängt das im Blute kreisende Toxin vor der Verankerung an lebenswichtige Körperzellen ab. In ähnlicher Weise wirkt das Masernreconvalescentenserum. Die passive Immunisierung hat aber auch ihre Nachteile.

Der erste besteht in der kurzen Dauer des Schutzes. Spätestens 3 Wochen nach der Einverleibung ist das artfremde Pferdeserum, ebenso das wenn auch arteigene, so doch körperfremde Menschenserum ausgeschieden; mit ihm das Antitoxin oder die anderen Schutzkörper, die untrennbar an die Eiweißstoffe des Serums gebunden sind und sich nicht an die Körperzellen binden. Der zweite Nachteil ist die Hemmung der eigenen Antikörper-Bildung. Erfahrungsgemäß produziert der mit fremdem Antitoxin geschützte Körper kein Antitoxin, auch nach Ausscheiden des artfremden Serums nicht, und man hat geradezu eine „Blockierung“ der Immunkörperbildungsstätten durch das eingeführte antitoxische Serum angenommmen. Nach einer solchen passiven Immunisierung ist der Körper also wehrloser gegen den betreffenden Krankheitserreger als vorher. Schließlich sensibilisiert das artfremde Serum den menschlichen Organismus, weshalb bei einer neuen Heil- bezw. Schutzimpfung die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks droht.

Die aktive Immunisierung hat demgegenüber den Vorzug, auf längere Dauer eine ganze Bevölkerung vor einer Infektionskrankheit schützen zu können. Die selbsttätige Bildung der Immunkörper setzt die Zellen des Körpers instand, die gleichen Stoffe auf 's neue und in genügender Zahl zu bilden, sobald der gleiche Mikroorganismus — das Antigen, das den Anstoß zur selbsttätigen Abwehr gegeben hat — wieder eindringt. Die Fähigkeit hat sich gewissermaßen den Zellen eingeprägt, bleibt als potentielle Energie erhalten, wird auch auf die Tochterzellen vererbt und geht darum so leicht nicht wieder verloren. Der aktiv erworbene Schutz hält bekanntlich jahrelang, bei der Pockenschutzimpfung sogar 8—10 Jahre lang vor.

Die Nachteile der aktiven Immunisierung bestehen einmal darin, daß die Einbringung der abgeschwächten Erreger oder ihrer Gifte nicht reaktionslos aufgenommen wird; lokale Krankheitserscheinungen können an der Injektionsstelle auftreten, Allgemeinreaktionen, wie Fieber, Unbehagen, Kopfschmerzen sich den Lokalreaktionen zugesellen oder ihnen folgen. Ferner dauert es längere Zeit, meist 2—3 Monate, ehe die aktive Immunkörperbildung auf genügende Höhe zur sicheren Infektionsabwehr gebracht ist. Während dieser Zeit aber — der sogenannten negativen Phase — ist das Individuum nicht nur nicht geschützt, sondern nach mehreren Erfahrungen sogar in erhöhter Infektionsgefahr dem betreffenden Mikroorganismus gegenüber. Endlich lassen sich nicht alle Individuen zur selbsttätigen Antikörperbildung bringen. Eine Reihe von ihnen bleibt refraktär gegen jeden Antigenreiz oder beantwortet ihn mit nur ungenügender spezifischer Abwehr, auch bei Wiederholung der Injektion oder Steigerung der Antigendosis. Wir haben bekanntlich die Möglichkeit, durch besondere biologische Methoden diese Individuen festzustellen, indem wir den Antikörperbestand ermitteln und die schlechten Antikörperbildner von den guten unterscheiden.

Die genannten Mängel der aktiven Immunisierung sind indessen gering gegenüber ihren Vorteilen. Sie lassen sich auch vermindern, besonders in bezug auf die Herabsetzung der Gefährlichkeit des Impfstoffs und die Zeit der Immunisierung, die so gelegt werden kann, daß die negative Phase in eine Zeit möglichst geringer Gefährdung fällt, also nie in beginnende oder schon bestehende Epidemiezeiten. Man hat daher das Verfahren der aktiven Immunisierung bisher schon mit Erfolg gegen ver-

schiedene Krankheiten angewandt, gegen Typhus, Ruhr, Cholera, auch gegen Pest und in der Tierheilkunde im großen Stil gegen den Rotlauf der Schweine. Neuerdings ist die aktive Immunisierung auch gegen Scharlach versucht worden, und zwar mit dem Gift der hämolytischen Streptococcen. Wegen der Unsicherheit unserer Kenntnis der Pathogenese des Scharlachs ist aber dieses Verfahren noch nicht allgemein eingeführt und auch noch nicht spruchreif.

Dagegen ist in neuester Zeit die Notwendigkeit einer allgemeinen Diphtherieprophylaxe akut geworden. Entgegen dem milden Charakter der Diphtherie in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts ist in den letzten 3 Jahren sowohl die Zahl der Erkrankungen wie die der bösartig verlaufenden Diphtherieerkrankungen angestiegen. In allen Ländern Europas, neuerdings auch in Amerika, hat nach den Berichten verschiedener Autoren (Deicher und Agulnik, Lereboullet, David, Wendenburg u. a.) die Morbidität und Mortalität erschreckend zugenommen und entsprechend der Tendenz zur Verhütung der Infektionskrankheiten ist das Interesse an einer sicheren und doch ungefährlichen Prophylaxe der Diphtherie heute größer als das Bestreben, die ausgebrochene Krankheit zu heilen. Nun besteht bei akuter Gefahr die Möglichkeit des Serumschutzes, und diese passive Immunisierung ist und bleibt das Mittel der Wahl, wenn innerhalb weniger Tage geschützt werden muß. Aber die oben genannten Nachteile jeder passiven Immunisierung treffen auch auf die antidiphtherische Serumprophylaxe zu, und machen sie für eine wirksame allgemeine Immunisierung ungeeignet.

Es war daher schon Behrings Bestreben, eine aktive Immunisierungsmethode zu finden, die nach seinem Ausspruch: „die Furcht vor der Diphtherie zu einer aus früheren Zeiten überkommenen Legende“ machen sollte. Nun war es aber nach dem Vorbild der Immunisierung der Pferde unmöglich, reines Toxin zu injizieren, weil das Gift eine so große Affinität zu lebenswichtigen Zellen des Menschen hat, daß es diese vergiftet, ehe genügende Antitoxinbildung eingesetzt hat, es wären also Herzmuskel- und Nervenschädigungen zu erwarten; um diese zu vermeiden, neutralisierte Behring das Gift mit Antitoxin bis auf eine ganz geringe Gift„spitze“. Die Erwartung einer trotzdem wirksamen Antigeneigenschaft des Toxin-Antitoxingemisches gründete sich auf die Erfahrung, daß die Bindung sowohl im Reagenzglase wie im Körper des Menschen reversibel ist, daß also geringe Giftmengen wieder frei

werden und gerade ausreichen, um die Gegengiftbildung anzuregen. Behrings Ueberlegungen erwiesen sich als prinzipiell richtig, nur war das Verfahren zu umständlich und wegen der geringen überschüssigen Giftmenge nicht ungefährlich. Diese Gefahr suchte daher der Schüler und Mitarbeiter Behrings, Löwenstein, zu vermeiden durch Vollneutralisation des Gemisches und nach ihm Bieber durch Ueberneutralisation; denn wenn aus dem Gemisch ohnehin Toxin frei wird, so kann man es auch diesem Toxin allein überlassen, als Antigen zu wirken, ohne gleichzeitig freies Antigen mit einzubringen.

Diese Toxin-Antitoxingemische, T. A. I. und T. A. II. genannt, sind an einer großen Zahl von Kindern, besonders in Amerika, aber auch in Europa zur Immunisierung verwandt worden. Sie regten bei der Mehrzahl der Geimpften genügende Antitoxinbildung an. Aus großen Statistiken, in denen R. A. O'Brien die Immunisierungsergebnisse in New York und Chikago aus den Jahren 1919—1925 zusammengestellt hat, ist ohne weiteres abzulesen, daß die Diphtherie-Morbidität und -Mortalität proportional abnimmt mit der Zunahme der mit Toxin-Antitoxingemischen Schutzgeimpften. Eine Reihe weiterer günstiger Mitteilungen liegen von Zingher, Senfter, Jungeblut, Robertson und anderen vor. Hinsichtlich ihres Immunisierungseffektes erfüllen also die Toxin-Antitoxingemische ihren Zweck.

Aber die zweite Forderung, die man an einen Impfstoff stellen muß, die der Ungefährlichkeit, wird von den Toxin-Antitoxingemischen nicht ganz erfüllt, denn das aus der Bindung wieder freiwerdende Gift kann immerhin Anlaß geben zu unliebsamen Reaktionen. Es sind denn auch Berichte über heftige Lokal- und Allgemeinreaktionen, schmerzhafte Infiltrationen an den Impfstellen, Fieber, Schüttelfrost, schlechtes Allgemeinbefinden, ja sogar einige Todesfälle veröffentlicht worden. (Opitz, Gerstley-Jesse R., Graßberger, Fischl.)

Nicht nur im menschlichen Körper erfolgt die langsame Sprengung der Bindung Toxin-Antitoxin, sondern sie kann auch schon in der Lösung durch langes Lagern, durch chemische und thermische Einflüsse vor sich gehen; die Gemische sind daher nicht haltbar. Man weiß nie recht, welchen Gift- und welchen Gegengiftanteil man in der Hand hat, wenn man länger gelagertes Toxin-Antitoxingemisch injizieren will.

Diese Nachteile veranlaßten neue Modifikationen, deren eine das von Böhme und Riebold ausgearbeitete Ver-

fahren mit lebenden, aber abgeschwächten, Diphtheriebazillen ist. Die Impfung mit dem Impfstoff, „Diphcutan“ genannt, wird analog der Jennerschen Methodik ausgeführt, nur mit dem Unterschied, daß zahlreichere, etwa 10—20 benachbarte Impfstriche angelegt werden. Die Anfangsversuche, die von Böhme und Riebold an 53 Personen verschiedenen Alters vorgenommen wurden, fielen befriedigend aus. Auch die an der Infektionsabteilung der Düsseldorfer Akademie angestellten Versuche bestätigten den Erfolg der Impfungen durch Bildung oder Anstieg des Antitoxingehaltes im Blute. Trotzdem hat sich das Verfahren nicht allgemein durchsetzen können, teils wegen der etwas umständlichen und für die Impflinge recht unangenehmen Art der Impfung, teils wegen der Scheu mancher Aerzte vor der Einbringung lebender, wenn auch nicht vollvirulenter Bazillen.

Eine andere Modifikation stellt das von H. Schmidt angegebene Toxin-Antitoxin-Flockenpräparat dar. Durch Mischen von Toxin und Antitoxin in geeigneten Mengen und unter bestimmten Bedingungen entsteht ein flockiger Niederschlag, wahrscheinlich durch einen Präcipitationsvorgang veranlaßt. Die Flocken haben antigene Eigenschaft und enthalten Toxin und Antitoxin in festerer Bindung als die Toxin-Antitoxingemische. Das Toxin wird daher langsamer frei, die Immunisierung geschieht schonender, es kann mit einem Male ein größeres Depot gesetzt werden. Es kann daher als Vorzug dieses Immunisierungsverfahrens angesehen werden, daß in den meisten Fällen nur eine einmalige Injektion notwendig ist, um den Anstoß zur selbsttätigen Antitoxinproduktion zu geben und damit eine genügende Immunität zu erzielen.

Die erste Mitteilung über klinische Erfahrungen mit dem T. A.-Flockenpräparat liegt von Eberhard aus der Magdeburger Klinik vor. Er berichtet über Versuche an 257 Personen und hält das Flockenpräparat wegen „seiner guten Verträglichkeit, Einfachheit und Harmlosigkeit seiner Anwendung, raschen Steigerung des Antitoxingehaltes im Blut und Dauerwirkung der erreichten Immunität für den zur Zeit brauchbarsten Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie“. An der Düsseldorfer Infektionsabteilung erzielte man zum Teil ebenfalls gute Resultate mit diesem Impfstoff, bei vorsichtigen Dosen von 0,5—0,8 ccm jedoch scheint eine einmalige Injektion nicht auszureichen, wenigstens nicht bei den Kindern, die vor der Impfung noch kein Antitoxin im Blute hatten. Eine Steigerung der Dosis auf 1,0 ccm kann sicherlich die Immunisierung beschleunigen und

verstärken, und darf nach neueren Erfahrungen an der Düsseldorfer Infektionsklinik als völlig ungefährlich bezeichnet werden.

Die in großem Ausmaß auf Empfehlung des Städt. Gesundheitsamtes in Berlin vorgenommenen Schutzimpfungen (Seifert) hatten keine überzeugenden Ergebnisse. Nach 11 Wochen waren noch 50 Prozent aller Geimpften schickpositiv; unter 53 mit Diphtherie aufgenommenen Kindern waren 9 vorher schutzgeimpft. Das bedeutet aber ein Versagen des Verfahrens mit Toxin-Antitoxinflocken, wenigstens der einmaligen Impfung.

Die bei jeder Dissoziation von Gift und Gegengift bestehende Gefahr sucht das Ramonsche Anatoxin-Verfahren auszuschalten. Es verwendet ein ganz anderes Prinzip: das des ungiftig gemachten Toxins. Diese Methode ist nur anscheinend neu; sie geht schon auf Ehrlich zurück, der das Ungiftigwerden länger lagernder Toxine zuerst beobachtete und darauf zurückführte, daß das Toxinmolekül bei der Lagerung seine toxiophore Gruppe einbüßt, während seine haptophore Gruppe, d. h. seine Bindungsfähigkeit für Antitoxin erhalten bleibt. Im menschlichen Körper muß es daher an den Zellen verankert werden, die Zellen zur Bildung von Antitoxin anregen, ohne sie zu schädigen. Solche ungiftig gewordenen Toxine werden Toxoide genannt.

Die Herstellung dieser Toxoide braucht man nun nicht mehr der spontanen Bildung im Reagenzglas zu überlassen, sondern kann sie durch chemische und thermische Einflüsse hervorrufen. Zuerst haben Löwenstein und Eisler beim Tetanusgift ein solches Toxoid hergestellt; sie zeigten, daß Formalin und höhere Temperaturen geeignet sind, das Tetanusgift in eine ungiftige Modifikation umzuwandeln. Mit diesem Tetanus-Toxoid haben Eisler, Silberstein und Sordelli Pferde gegen Tetanus immunisiert und gute Erfolge erzielt.

Es lag nahe, auch andere Toxine so zu behandeln, um sie der aktiven Immunisierung nutzbar zu machen. Ramon gelang es, das Diphtheriegift durch Formaldehydzusatz und vierwöchentliche Hitzeeinwirkung im Brutschrank bei 37 Grad völlig ungiftig zu machen, ohne seine immunisatorische Eigenschaft zu beeinträchtigen. Das so entgiftete Toxin nannte er Anatoxin, weil er nicht ganz sicher war, ob das durch chemische und thermische Mittel entgiftete Toxin dieselbe Substanz war, wie das spontan umgewandelte und er deshalb den Namen Toxoid vermeiden wollte. Bei der Prüfung des Anatoxins benutzt Ramon

die Flockungsfähigkeit mit antitoxischem Serum als Indikator für seine antigene Wirksamkeit; bei vollständiger Entgiftung soll das Anatoxin einen möglichst unveränderten Antitoxinbindungswert haben. Autoren wie: Glenny, Zingher, Glusmann, Solowjewa, Gladstern, Swodowski und Chalapina haben es im Tierversuch als durchaus beständig in seiner antigenen Kraft und seiner Unschädlichkeit gefunden. Versuche, das Anatoxin durch Säuren und Alkali wieder giftig zu machen, blieben ohne Erfolg. Es handelt sich demnach dabei um eine nichtreversible Entgiftung, so daß eine Gefahr, wie sie bei den Toxin-Antitoxingemischen besteht, beim Anatoxin ausgeschlossen ist.

Nach diesen Vorversuchen durfte die Immunisierung am Menschen gewagt werden. Mannigfache Erfahrungen lehrten, daß eine, auch zwei Injektionen nicht ausreichten zur Erzielung einer genügenden Immunität. Es wurde daher folgende Technik empfohlen:

> subkutane Injektion von 0,5 ccm, nach 3 Wochen eine 2. Injektion von 1,0 ccm, dieser schließt sich im Abstande von weiteren 2—3 Wochen eine 3. von 1,5 ccm an.

Das neue Immunisierungsverfahren wurde zunächst in Frankreich und den romanischen Ländern, Spanien und Italien, aber auch in Polen und Amerika in großem Ausmaß angewandt. Die Berichte darüber lauten in bezug auf den Immunisierungseffekt übereinstimmend günstig. Ueber die meisten praktischen Erfahrungen mit dem Antatoxin verfügen die Franzosen, die durchweg über recht gute Immunisierungsergebnisse berichten. Viele von ihnen fanden bei 2 bezw. 3 Injektionen nach 3 Monaten 95—100 Prozent der Geimpften schick-negativ, so: Harvier, P. und Réquin J. (1926), Zöller (1926) Lereboullet (1924), Darré, Loiseau und Laffaille (1925), Lereboullet, Boulanger, Pilet et Gournay (1926). Nach Ramons' Mitteilung sind mit gutem Erfolg (90—100 Proz.) in Frankreich ca. 100 000 und in Kanada über 200 000 Personen geimpft worden. Roux, Galmette und L. Martin, die von der Académie de Médecine (1924) beauftragt wurden, die Wirksamkeit des Ramonschen Impfstoffes zu überprüfen, halten auf Grund ihrer Erfahrungen an 599 Kindern und Erwachsenen das Präparat für das Mittel der Wahl. Empfohlen wird ferner die Impfung mit Anatoxin oder Toxoiden von P. Pincherle, Bagnacci (1926), Barikin, Kulikow (1926), Kraus (1924), Progulski S. und Redlich (1926), Madero (1926), Aráoz (1927),

Sorge, Guiseppe (1927), Glenny und Hopkins (1927), Fonteyne (1927), Kundratitz (1927) u. a. m.

Es muß als Nachteil betrachtet werden, daß das Anatoxin nicht von allen reaktionslos vertragen wird. Es treten relativ häufig ziemlich schwere lokale Impfreaktionen auf in Form von markstück- bis handtellergroßen Infiltraten und nicht selten Allgemeinerscheinungen in Form von schmerzhaften regionären Drüsenschwellungen, Kopfschmerz, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber über 39 Grad. Zöller fand in 1—2 Prozent, Harvier und Réquin in 14,9 Prozent der Fälle heftige Impfreaktionen. Darré H. G. Loiseau und Laffaille berichten von starken lokalen und allgemeinen Erscheinungen. Martin, Loiseau und Laffaille (1925) haben im Anschluß an eine Anatoxin-Schutzimpfung sogar einen Fall von Hämaturie und einen Schock beobachtet. Nach Lereboullet, Boulanger und Harvier (1925) kommen solche heftigen Reaktionen bei Kindern unter 6 Jahren selten oder nie vor, mit zunehmendem Alter dagegen häufiger und stärker. Harvier rät deshalb, vor dem 7. Lebensjahr zu impfen und Zöller glaubt, durch vorhergehende Anatoxinprobe diejenigen, die gegen Anatoxin besonders empfindlich sind, ausschließen zu können. Es bestände demnach durchaus die Möglichkeit, bei Berücksichtigung dieser besonderen Umstände die unangenehmen Impfreaktionen auf ein Minimum zu beschränken.

Immerhin kann die Unannehmlichkeit einer solchen Impfreaktion das ganze Verfahren in Mißkredit bringen. Es ist daher erklärlich, wenn nach anderen Methoden der Immunisierung mit dem Anatoxin gesucht wurde. Zöller und G. Ramon (1927) haben die Injektionsmethode umgehen wollen und deshalb das Anatoxin auf nasalem Wege eingeführt, indem sie ein konzentriertes, nur mit Glycerin versetztes Anatoxin 6 Tage lang je zweimal intranasal einträufelten. Der Erfolg war wechselnd. Personen mit anfangs nur $^1/_{10}$ A. E. im ccm Serum hatten 8 Tage nach der letzten Instillation eine Steigerung ihres Antitoxingehaltes bis zu 5,0 A.E. erfahren; dagegen stieg bei solchen mit vorher höherem Antitoxintiter der Antitoxingehalt nicht. Lesné, Marquery und Mommignant stellten ähnliche Versuche an. Sie immunisierten 128 Kinder nasal mit Ramon-Anatoxin, wobei sie 3—4 Tropfen des Impfstoffes eine gewisse Zeit in jedes Nasenloch einträufelten. Nach 2 Monaten waren 98 Prozent aller Fälle schicknegativ. Die Instillationen wurden von allen gut ohne irgendwelche Lokal- und Allgemeinerscheinungen vertragen. Versuche,

auf peroralem Wege eine Immunität zu erzielen, scheiterten. (Pockels, Fürst und Klotz), wahrscheinlich deshalb, weil die Verdauungssäfte des Magen- und Darmkanals das peroral eingeführte Anatoxin in dem Sinne verändern, daß es seine immunisatorische Fähigkeit einbüßt, oder aber, weil nur ungenügende Mengen des Antigens zur Resorption gelangen.

In Deutschland ist mit Anatoxin bisher nur in kleinem Maße immunisiert worden. Es liegt eine Mitteilung von Nassau vor, nach der in einem Kinderheim 40 neu aufgenommene Kinder mit dem Ramonschen Original-Anatoxin aus dem „Institut Pasteur“ behandelt wurden, und zwar mit 2 Injektionen von 0,5 und 1,0 ccm in Abständen von 3 Wochen. Die Erfahrungen waren nicht sehr ermutigend. Drei von den behandelten Kindern sind an Rachendiphtherie erkrankt, Nassau deutet diesen Mißerfolg als Folge einer negativen Phase, einer erhöhten Widerstandslosigkeit unmittelbar nach der Anatoxininjektion. Man kann diesen Mißerfolg aber nicht allein dem Verlust der Abwehrkräfte zuschreiben, denn die Kinder hatten gleichzeitig Diphtherie-Heilserum erhalten und nach den obigen Ausführungen verhindert das Serum auch seinerseits die selbsttätige Antitoxinbildung. Vielleicht ist die Ursache des Mißerfolges auch in den zwei Injektionen zu suchen, die ja bekanntlich nicht bei allen Impflingen ausreichen, um eine genügende Immunität zu erzielen. Eine andere Mitteilung liegt von G. Frankl, Herzig und Nobel aus der Wiener Klinik vor, die über ihre Ergebnisse an 163 immunisierten Kindern berichten. Auch sie machten nur zwei Injektionen und fanden 7 Wochen nach Beginn der Immunisierung alle Kinder schick-negativ. Trotz zweimaliger Injektion und negativer Schickreaktion erkrankten 5 Kinder nach der ersten, 8 nach der zweiten Injektion an Diphtherie. Verfasser kommen auf Grund ihrer Erfahrungen zu dem Schluß, daß das Ramonsche Verfahren trotz seines „guten Immunisierungseffektes für die Allgemeinpraxis noch nicht geeignet sei“.

Die Erwägung, daß das Anatoxin ein ungefährliches Verfahren zur Immunisierung gegen Diphtherie darstellt, war die Veranlassung zu den folgenden eigenen Versuchen. Die Anregung dazu gab Frl. Prof. Dr. Meyer, Dozentin an der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf. Unter ihrer Mitwirkung wurden die Versuche durchgeführt. Mit dem von den Behringwerken freundlich zur Verfügung gestellten Anatoxin wurden 39 Kinder und 2 Erwachsene geimpft. Es handelte sich durchweg um Kinder, die in Düsseldorfer Heimen untergebracht waren, und in dauernder

klinischer Beobachtung durch Aerzte standen. Sie hatten ein Alter von 1—15 Jahren; die Injektionen wurden subkutan in den Oberarm, bei größeren Dosen geteilt in beide Oberarme gemacht. Die Dosierung wurde nach der Ramonschen Empfehlung bemessen und in Abständen von etwa 20 Tagen dreimal, bei einigen nur zweimal vorgenommen.

Vor der ersten Injektion wurden die meisten der Impflinge auf Toxinempfindlichkeit intrakutan geprüft, und zwar mit dem Diphtheriegift der Behringwerke und mit erhitztem Toxin. Gleichzeitig wurde eine intrakutane Prüfung mit Anatoxin vorgenommen. Alle intrakutanen Reaktionen wurden nach 24 und 48 Stunden abgelesen. Die Intrakutanprobe nach Schick genügte uns aber nicht zur Feststellung des Antitoxingehaltes. Erfahrungsgemäß ergeben sich oft Fehlschlüsse und Irrtümer, nicht nur bei der Ablesung, sondern auch durch die verschiedene Reaktionsfähigkeit der Haut bedingt. Die Hautreaktion ist eben nicht allein abhängig vom Antitoxingehalt des Blutes und der Zellen, sondern auch von der Entzündungsbereitschaft der Haut, von ihrem mehr oder minder allergischen Zustand. Es kann bei mangelnder Entzündungsfähigkeit der Hautzellen der Schicktest negativ sein trotz fehlenden oder ungenügenden Antitoxingehaltes und so Immunität vorgetäuscht werden, wo Empfänglichkeit besteht; und umgekehrt kann bei starker Entzündungsfähigkeit der Haut, etwa bei exsudativen oder skrofulösen Kindern, eine unspezifische Entzündung auftreten, die nicht auf das Toxin zurückzuführen ist und daher Empfänglichkeit vortäuscht, wo Immunität besteht, oder jedenfalls nur Allergie. Auch die Kontrollreaktion mit erhitztem Toxin schützt nicht ganz vor diesen Irrtümern. Deshalb wurde prinzipiell vor der Immunisierung bei jedem Impfling die quantitative Antitoxinprüfung des Blutes nach Römer angestellt. Einige Wochen nach der dritten, in wenigen Fällen nach der zweiten Injektion wurde diese Antitoxinbestimmung wiederholt. Die Schickprüfung wurde im allgemeinen nicht noch einmal angestellt, weil das exaktere Verfahren der Blutantitoxinbestimmung einwandfreie Resultate ergeben hatte. Die Immunisierungsperiode wurde durch keine intercurrente Infektionskrankheit, auch nicht durch unspezifische Grippe gestört. Die Resultate der Impfung habe ich in einigen Tabellen zusammengestellt.

Epikrise zu Tabelle I.

In der ersten Tabelle sind die Kinder dem Alter nach geordnet. Dieser Gesichtspunkt war maßgebend für die Intrakutanprüfungen wie für den Erfolg der Impfungen; denn erfahrungsgemäß sind ganz junge Kinder wenig reaktionsfähig. Sie haben auch beim Mangel an Antitoxingehalt nur schwach positive Gifthautreaktionen, und sind überdies schlechte Antikörperbildner. Es war also zu erwarten, daß mit steigendem Alter die Intrakutanproben exakter wurden und der Immunisierungserfolg anstieg, so daß gewissermaßen eine aufsteigende Kurve den Immunisierungseffekt darstellte.

Es sei zunächst das Ergebnis der Intrakutanprüfungen besprochen. Auf die Injektion von Diphtheriegift reagierten neun Kinder positiv, waren also nach der herrschenden Ansicht für Diphtherie empfänglich oder doch gegen das Diphtheriegift widerstandsunfähig. Die Mehrzahl war schick-negativ. Es ist nun nicht anzunehmen, daß der durch die negative Schickreaktion bezeugte Antitoxingehalt des Blutes noch von der Mutter stammt. Dazu waren die Kinder zu alt; denn erfahrungsgemäß scheiden die Kinder den ererbten Antitoxingehalt um die Wende des ersten Lebensjahres wieder aus. Man müßte also annehmen, daß sie selbst durch Kontakt mit dem Diphtheriebazillus Antitoxin gebildet haben. Damit steht aber das Ergebnis der Antitoxinbestimmungen nicht im Einklang; dennn der Antitoxingehalt des Blutes war bei der Mehrzahl weniger als $^1/_{50}$ A. E. im ccm Serum, bei einigen ja sogar weit geringer als $^1/_{50}$ A.E. Schickreaktion und Antitoxingehalt des Blutes gehen also nicht parallel, und man kann berechtigten Zweifel haben, ob man nach dem Ausfall der Schickreaktion die Indikation zur Immunisierung stellen soll. In diesen Fällen hätte man bei einer Reihe von Kindern die Immunisierung nicht vorgenommen, obgleich sie notwendig gewesen wäre. Ebensowenig sollte man nach dem Umschlag der Schickreaktion den Erfolg der Immunisierung beurteilen.

Die Anatoxinreaktionen sind nach der Zöllerschen Definition keine Tests für das Vorhandensein oder Fehlen von Diphtheriegegengift im Blut oder in den Zellen, sondern Ausdruck der Allergie, der Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Diphtheriebazillus und seinem Gift.

Tabelle I.

Aktive Immunisierung gegen Diphtherie mit Anatoxin.

Nr.	Name	Alter	Intrakutane Prüfung: Schick Di-Gift 24 h	Schick Di-Gift 48 h	Di-Gift erhitzt 24 h	Di-Gift erhitzt 48 h	Anatoxin 24 h	Anatoxin 48 h	Antitoxinbestimmung des Blutes: Datum 1928	A. E.	Subkutane Injektion von Anatoxin 0,5 ccm: Datum	Reaktion	1,0 ccm: Datum	Reaktion	1,5 ccm: Datum 1929	Reaktion	Antitoxinbestimmung des Blutes: Datum	A. E.	Bemerkungen
1.	Frieda R.	12 M.	+	+	±	—	—	—	26. 11.	< 1/50	26. 11.	—	18. 12.	—	19. 1.	—	4. 5.	< 1/10	
2.	Wilhelm W.	12 M.	—	—	—	—	—	—	26. 11.	knapp 1/20	26. 11.	r + i	18. 12.	—	19. 1.	r	4. 5.	< 1/10	
3.	Heinz Kr.	16 M.	—	—	—	—	—	—	28. 12.	< 1/50	28. 12.	r + i	18. 12.	—			7. 5.	< 1/20	
4.	Karl Fe.	18 M.	—	—	+	+	±	—	28. 12.	≦ 1/50	28. 12.	r + i	15. 3.	—			4. 5.	< 1/10	
5.	Ferdi Fe.	18 M.	±	+	—	—	—	—	28. 12.	≪ 1/50	28. 12.	—	15. 3.	—			—	—	
6.	Helene K.	18 M.	++	++	—	—	—	—	26. 11.	< 1/50	18. 12.	—	19. 1.	—	16. 2.	r	—		
7.	Else B.	18 M.	±	±	—	—	—	—	26. 11.	< 1/50	18. 12.	r	19. 1.	—	16. 2.	r	7. 3.	< 1/20	
8.	Math. Gr.	19 M.	+	—	—	—	—	—	18. 12.	≦ 1/50	28. 12.	—	15. 3.	—			7. 5.	< 1/10	
9.	Jos. Mü.	19 M.	±	—	±	+	—	—	28. 12.	< 1/50	28. 12.	—	15. 3.	—			7. 5.	< 1/10	
10.	Herta Gu.	19 M.	—	—	—	—	—	—	28. 12.	< 1/50	28. 12.	—	15. 3.	—			7. 5.	< 1/10	
11.	Heinz Mo.	20 M.	—	—	—	—	—	—	28. 12.	≪ 1/50	28. 12.	r + i	15. 3.	—			7. 5.	< 1/20	
12.	Gisela Ti.	2 J.	—	—	—	—	—	—	26. 11.	≪ 1/50	28. 12.	—	19. 1.	—	16. 2.	—	—	—	
13.	Else Lei.	2 J.	—	—	—	—	—	—	26. 11.	< 1/50	18. 12.	—	19. 1.	—	16. 2.	—	7. 3.	≦ 1/20	
14.	Jos. Bau.	2 J.	—	—	—	—	—	—	26. 11.	< 1/50	18. 12.	—	19. 1.	—			7. 5.	< 1/20	
15.	Erna Mu.	2¼ J.	±	—	—	—	—	—	28. 11.	< 1/50	28. 12.	r	15. 3.	—			7. 5.	< 1/20	
16.	Konr. Ov.	2½ J.	—	+	—	—	—	—	28. 12.	< 1/50	28. 12.	—	15. 3.	—	16. 2.	—	7. 3.	» 1/20	
17.	Willi Ra.	3 J.	±	±	—	—	—	—	26. 11.	< 1/50	18. 12.	—	19. 1.	—	16. 2.	—	7. 3.	» 1/20	
18.	Anni Sta.	3 J.	—	++	—	—	±	—	8. 12.	< 1/50	8. 12.	—	28. 12.	—	19. 1.	—	7. 3.	< 1/20	
19.	Elli Wo.	4 J.	—	±	—	—	—	—	8. 12.	knapp 1/50	8. 12.	—	28. 12.	—	19. 1.	—	7. 3.	≦ 1/20	
20.	Margot Mü.	4 J.							8. 12.	< 1/50	8. 12.	—	28. 12.	r + i	19. 1.	—	7. 3.	< 1/20	
21.	Else Ba.	4 J.							8. 12.	≦ 1/50	8. 12.	r + i	28. 12.	—	19. 1.	—	7. 3.	< 1/20	
22.	Gerda Ma.	4 J.							8. 12.	< 1/50	8. 12.	—	28. 12.	—	19. 1.	—	7. 3.	» 1/20	
23.	Inge Ve.	5 J.	—	—	—		—	—	8. 12.	< 1/50	8. 12.	—	28. 12.	r	19. 1.	—	7. 3.	» 1/20	
24.	Marga Ve.	6 J.	—	—	—	—	—	—	8. 12.	< 1/50	28. 12.	—	28. 12.	—	19. 1.	—	7. 3.	» 1/20	
25.	Emmi Kr.	6 J.	—	++	—	±	—	—	8. 12.	= 1/50	8. 12.	—	28. 12.	r + i	19. 1.	—	7. 3.	< 1/20	
26.	Irene Ve.	8 J.	—	—	—	+	—	—	8. 12.	≦ 1/50	8. 12.	—	28. 12.	R + I	19. 1.	r + i	23. 2.	> 1/5	
27.	Else Ba.	9 J.	±	—	—	—	—	—	8. 12.	< 1/5	8. 12.	R + I	28. 12.	R + I	19. 1.	r + i	23. 2.	> 1/5	Nach der 2. Injekt. Temp. von 38,1
28.	Käte Uf.	9 J.	—	±	—	+	—	—	8. 12.	< 1/50	8. 12.	R + I	28. 12.	i	19. 1.	—	23. 2.	knapp 1/5	Schicktest am 23. 2. negativ
29.	Margot M.	11 J.	+	++	+	+	+	+	8. 12.	< 1/10	8. 12.	R + I	18. 1.	R + i	16. 2.	r + i	7. 3.	» 1/20	Schicktest am 23. 2. negativ
30.	Klara K.	11 J.	±	—	—		—	++	8. 12.	< 1/50	8. 12.	R + I	19. 1.	l = R + i r = i	16. 2.	r + i	7. 3.	» 1/20	Bei der 2. u. 3. Inj. wurde mit phys. Kochsalzlösung verdünnt
31.	Joh. Sch.	12 J.	±	+	—	—	—	+	8. 12.	= 1/50	8. 12.	R + I	19. 1.	r + i	16. 2.	r + i	7. 3.	» 1/20	desgl.
32.	Else La.	12 J.							28. 12.	= 1/50	29. 12.	i	19. 1.	i	16. 2.	—	7. 3.	= 1/20	
33.	Grete D.	13 J.							28. 12.	≦ 1/50	28. 12.	i	19. 1.	R + I	16. 2.	R + I	7. 3.	» 1/20	
34.	Grete Kn.	13 J.	±	—	+	++	—		8. 12.	etwas < 1/50	8. 12.	R + I	19. 1.	R + I			23. 2.	» 1/5	Von d. 3. Inj. wurde wegen der heftigen Impfreakt. Abstand genommen
35.	Ther. Er.	13 J.	—	—	—	—	—	—	8. 12.	≦ 1/50	8. 12.	r + i	19. 1.	i	16. 2.	r + i	7. 3.	» 1/20	
36.	Maria Br.	14 J.	—	±	—	—	—	+	8. 12.	< 1/50	8. 12.	r + i	19. 1.	R + I	16. 2.	i	23. 2.	» 1/5	Nach der 2. Inj. Temp. v. 37,7°, Kochsalzverdünnung bei der 3.
37.	Anna Cl.	14 J.	—	+	—	—	—	—	8. 12.	= 1/50	8. 12.	r + i	28. 12.	i	19. 1.	l = r + i r = r	23. 2.	knapp 1/5	Verdünnung mit Kochsalz bei der 3. Inj.
38.	Elli Bo.	15 J.	—	—	+	±	±	+	8. 12.	> 1/50	8. 12.	r + i	19. 1.	R + I	16. 2.	l = — r = r + i	23. 2.	» 1/5	Verdünnung mit Kochsalz bei der 3. Inj.
39.	Hed. W.	19 J.	—	±	±	±	—	—	8. 12.	< 1/50	8. 12.	R + I	19. 1.	R	16. 2.	R	23. 2.	knapp 1/5	Schicktest am 23. 2. negativ
40.	Paul E.	23 J.							28. 12.	= 1/50	28. 12.	R + I							Sehr starke Impfreakt. m. 38,2° Temperatur

[2]) Mit ± sind auf Tabelle I. die zweifelhaften Reaktionen bezeichnet, deren Rötung und Infiltration einen Durchmesser von 5 mm nicht erreichten. Diese Reaktionen sind zu den Negativen gerechnet, falls auch nach 48 Stunden das Resultat zweifelhaft blieb.

1. Eine negative Anatoxinreaktion kann anzeigen, daß das Individuum noch nicht mit dem Diphtheriebazillus in Berührung gekommen ist. Es hat also noch keine Gelegenheit oder Veranlassung gehabt, spezifische Antikörper zu bilden. Gleichzeitig vorgenommene Schickreaktion muß daher stark positiv sein.

Negative Anatoxinreaktion, positive Schickreaktion bedeuten daher volle Empfänglichkeit, noch fehlende Allergie.

2. Durch den Kontakt mit dem Diphtheriebazillus wird das Individuum allergisch, was zum Ausdruck kommt in einer stark positiven Anatoxinreaktion. Demgegenüber steht eine noch schwach positive Schickreaktion als Zeichen dafür, daß eine Antitoxinbildung bereits eingesetzt hat, die aber noch nicht ausreicht zur vollständigen Neutralisierung des eingebrachten Giftes.

Stark positive Anatoxinreaktion und schwach positive Schickreaktion zeigen daher Empfänglichkeit und Allergie an.

3. Der Antitoxingehalt steigt allmählich an, das Individuum beginnt sich zu immunisieren, Empfänglichkeit und Allergie nehmen ab. Der Ausdruck dafür ist eine schwach positive Anatoxinreaktion und negative Schickreaktion.

In einer schwach positiven Anatoxinreaktion und negativen Schickreaktion kommen also Immunisierung und Allergie zum Ausdruck.

4. Endlich wird das Stadium der Ueberempfindlichkeit überwunden, das Individuum ist an den Diphtheriebazillus gewöhnt, es reagiert auf Anatoxin nicht mehr. Es hat ferner soviel Antitoxin erworben, um das Schickgift zu neutralisieren, auch der Schicktest wird negativ.

Negative Anatoxinreaktion und negative Schickreaktion zeigen deshalb volle Immunität an.

Diese allgemeinen Betrachtungen über die Wandlungen der Anatoxin- und Schickreaktion infolge einer unterschwelligen Diphtherieinfektion lassen sich in das folgende, recht übersichtliche, Schema nach Zöller bringen:

	Stadium der antidiphtherischen Immunisation	Schick-reaktion	Anatoxin-reaktion
1. Stad.: Empfänglichkeit	empfängl. Individuum	++	—
2. Stad.: Allergie	empfängl. und allerg. Individuum	+	++
3. Stad.:	immunis. und allerg. Individuum	—	+
4. Stad.: Immunität	immunis. nicht mehr allerg. Individuum	—	—

Betrachtet man die Tabelle I in bezug auf den Zusammenklang dieser beiden Reaktionen, so ergeben sich bei einigen Impflingen Resultate, die den Erwägungen Zöllers (also dem Immunitätszustand) entsprechen. Der Fall 1 z. B., ein 12 Monate alter Säugling, war schick-positiv, anatoxin-negativ, und hatte auch weniger als $^1/_{50}$ A. E. im ccm Blut, war also vollempfänglich. Das Gleiche gilt für sechs andere Kinder im Alter vonn 1½—14 Jahren (Fall 5, 6, 15, 18, 25, 37). Allergisch und empfänglich erwies sich nach dem Ausfall der Intrakutanreaktion mit Sicherheit nur ein 11jähriges Mädchen (Fall 29). Allerdings hatte es einen höheren Antitoxintiter im Blut. Im Stadium der Immunisierung bei noch vorhandener Allergie befanden sich einige größere Mädchen im Alter von 11—15 Jahren (Fall 30, 34, 36, 38). Ein Anstieg ihres Antitoxingehaltes, den wir nach den Zöllerschen Ueberlegungen fordern müßten, ist indessen aus unserer Tabelle nicht zu ersehen. Voll immun und nicht mehr allergisch schienen demgegenüber eine Reihe junger Kinder im Alter von 3—8 Jahren sowie je ein 9jähriges Mädchen, je ein 13jähriges Mädchen und endlich ein 19jähriges Mädchen (Fall 17, 19, 23, 24, 26, 27, 28, 35, 36, 39). Gegen die Vollimmunität spricht aber, wie oben schon erwähnt, der geringe Antitoxingehalt des Blutes. Rein schematisch ist also die Anatoxinreaktion auch in Verbindung mit der Schickreaktion kein sicherer Ausdruck des bestehenden Immunitätszustandes gegen Diphtherie.

Die erste Injektion von 0,5 ccm wurde von etwa der Hälfte aller Kinder reaktionslos vertragen. Hier machten sich Unterschiede des Alters geltend. Die Kinder des Kriech- und Spielalters reagierten fast ausnahmslos nicht auf die Injektion. Das entspricht den Erfahrungen mit den

T. A.- und T. A. F. - Impfungen, die ebenfalls von den jungen Kindern ohne lokale und allgemeine Reaktionen aufgenommen wurden. Bei der anderen Hälfte der Impflinge zeigte sich nach 24 Stunden eine Rötung und Infiltration um die Injektionsstelle; im geringen Ausmaß bei den jüngeren Kindern. Stärker waren die Reaktionen bei den Kindern jenseits des 7. Lebensjahres; von diesen hatten einige handtellergroße Entzündungsherde, andere eine diffuse über den ganzen Oberarm gehende Rötung und brettharte Infiltration, die stark schmerzhaft war und die Bewegungsfähigkeit des Armes stark einschränkte. Es scheint insofern eine Gesetzmäßigkeit zu bestehen, als die Kinder mit einer positiven Anatoxinreaktion besonders heftig auf die Injektionen ansprechen.

In einem Selbstversuch trat auf die erste Injektion von 0,5 ccm Anatoxin eine schwere Allgemeinreaktion mit Schüttelfrost, Fieber bis 38,2 Grad, Gliederschmerz, Uebelkeit und Kopfschmerzen ein. Lokal entstand um die Injektionsstelle herum ein pralles, fast den ganzen Oberarm einnehmendes sehr schmerzhaftes Infiltrat. Die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens war so stark, daß drei Tage Bettruhe notwendig wurden. Da keiner der anderen Impflinge so heftige Beschwerden hatte, geht auf 's neue aus dieser Erfahrung die weit größere Empfindlichkeit der Erwachsenen gegen das Anatoxin hervor. Alle Reaktionen gingen nach zwei, spätestens nach drei Tagen wieder zurück, ohne irgendwelche unliebsamen Erscheinungen zurückzulassen.

Die zweite Injektion von 1,0 ccm wurde von den Kindern bis zum 6. Lebensjahre, bis auf 2 Ausnahmen, ohne Lokal- und Allgemeinreaktionen vertragen. Die über 6 Jahre alten reagierten wieder alle mit Rötung und Infiltration und zwar gleich heftig, ja einige noch stärker, zum Teil mit subfebrilen Temperaturen, ohne indessen schwerere Krankheitsbilder darzubieten. Außer einer leichten Bewegungseinschränkung und Druckschmerzhaftigkeit zeigten die Kinder keine sonstigen Krankheitserscheinungen.

Um die unangenehmen Impfreaktionen abzuschwächen, verdünnten wir in einigen Fällen bei der 3. Injektion von 1,5 ccm Anatoxin den Impfstoff mit 3 ccm physiol. Kochsalzlösung und verteilten die ganze Menge auf beide Arme. Wir folgten damit dem Beispiel von K u n d r a t i t z, der mit diesen so verdünnten Anatoxinlösungen nur noch vereinzelte leichte Lokalreaktionen gesehen hat. Ob die Heftigkeit der Impfreaktion abgeschwächt wurde, können wir nach unserem Material nicht beurteilen; denn die Reaktionen fielen i m a l l g e m e i n e n s c h w ä c h e r a u s, oder blieben ganz fort; die Kinder hatten sich anscheinend mittler-

weile an das Anatoxin gewöhnt. Unangenehm fiel uns aber bei diesem Verfahren auf, daß die Impflinge im Momente der Einspritzung, trotz langsamer, vorsichtiger Injektion, über heftige Schmerzen klagten, was bei der Injektion von reinem Anatoxin nicht der Fall war.

Zusammenfassend können wir nach unseren Beobachtungen sagen: Die Kinder bis zum 6. Lebensjahre vertragen die subkutane Injektion von Anatoxin im allgemeinen ganz gut; die über 6 Jahre alten Impflinge antworten fast alle mit mehr oder weniger starken Lokalreaktionen, Erwachsene sind äußerst empfindlich gegen das Anatoxin, bei ihnen findet man vereinzelt sogar schwere Allgemeinreaktionen.

Der Erfolg der Immunisierung ist der besseren Uebersicht wegen aufsteigend nach dem erreichten Antitoxingehalt des Blutes in einer neuen Tabelle zusammengestellt.

Epikrise zu Tabelle IIa.

Zunächst ist festzustellen, daß bei 32 von 36 Impflingen, also bei der weitaus größten Mehrzahl, der Erfolg der Immunisierung ein durchaus befriedigender ist. Alle Impflinge haben eine erhebliche Steigerung ihres Antitoxingehaltes im Blute erfahren. Die meisten hatten nach 3 Monaten vom Beginn der Impfung an mehr als $^1/_{20}$ A. E., das ist also jene Menge von Antikörpern, die nach der herrschenden Ansicht einen sicheren Schutz gegen Diphtherie gewährleisten soll. Bei 7 älteren Impflingen mit auffallend starken Impfreaktionen ist der Antitoxingehalt um das Zehnfache und darüber hinaus angestiegen. Bemerkenswert ist, daß bei einem von diesen Kindern (Fall 1) bereits zwei Injektionen ausreichten, den Antitoxingehalt 11 Wochen nach der ersten Impfung auf mehr als $^1/_5$ A. E. zu steigern. Desgleichen fanden wir bei 5 Impflingen mit nur 2 Injektionen im Alter von 12—19 Monaten, die also erfahrungsgemäß zu den schlechten Antikörperbildnern gehören, nach 5 Monaten eine beträchtliche Vermehrung ihrer Gegengiftstoffe. Das Anatoxin steigert demnach sogar bei einigen von diesen Kindern den Antitoxingehalt; es dauert anscheinend nur länger, bis diese Kinder die volle Höhe ihrer Abwehrkräfte erreicht haben.

Tabelle II.

A. Erfolgreiche Immunisierung mit Anatoxin.

Nr.	Name	Alter	Antitoxingehalt vor der Immunisierung		Immunisierung		Antitoxingehalt nach der Immunisierung	
			Datum 1928	A. E.	Zahl der Injekt.	Dosierung ccm	Datum 1929	A. E.
1.	Else La.	12 J.	28. 12.	$\leq \frac{1}{50}$	3	0,5:1, 0:1,5	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
2.	Emmi Kro.	6 J.	8. 12.	$\leq \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
3.	Anni Sta.	3 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
4.	Else Ba.	4 J.	8. 12.	$\leq \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
5.	Else Lei.	2 J.	26. 11.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
6.	Elli Wo.	4 J.	8. 12.	knapp $\frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
7.	Else B.	18 M.	26. 11.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\leq \frac{1}{20}$
8.	Margot Mu.	4 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$> \frac{1}{20}$
9.	Ther. Er.	13 J.	8. 12.	$\leq \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$> \frac{1}{20}$
10.	Margot M.	11 J.	8. 12.	$< \frac{1}{10}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
11.	Johanna Sch.	12 J.	8. 12.	$= \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
12.	Grete De.	13 J.	28. 12.	$\leq \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
13.	Inge Ve.	5 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
14.	Gerda Ma.	4 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
15.	Klara K.	11 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
16.	Marga Ve.	6 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
17.	Willi Ra.	3 J.	26. 11.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
18.	Jos. Bau.	2 J.	26. 11.	$< \frac{1}{50}$	3	0,5:1, 0:1,5	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
19.	Herta Gu.	19 M.	28. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	7. 3.	$\gg \frac{1}{20}$
20.	Math. Gr.	19 M.	28. 12.	$< \frac{1}{50}$	2	0,5:1,0	7. 5.	$< \frac{1}{10}$
21.	Karl Fe.	18 M.	28. 12.	$< \frac{1}{50}$	2	„ „	7. 5.	$< \frac{1}{10}$
22.	Frieda Re.	12 M.	26. 11.	$> \frac{1}{50}$	2	„ „	4. 5.	$< \frac{1}{10}$
23.	Wilhelm W.	12 M.	26. 11.	$< \frac{1}{50}$	3	0,5:1, 0:1,5	4. 5.	$< \frac{1}{10}$
24.	Jos. Mü.	19 M.	28. 12.	knapp $\frac{1}{20}$	3	„ „ „	4. 5.	$> \frac{1}{10}$
25.	Hedw. W.	18 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	2	0,5:1,0	7. 5.	$> \frac{1}{10}$
26.	Anna Cl.	14 J.	8. 12.	$= \frac{1}{50}$	3	0,5:1, 0:1,5	23. 2.	knapp $\frac{1}{5}$
27.	Käte Uf.	9 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	23. 2.	knapp $\frac{1}{5}$
28.	Maria Br.	14 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	23. 2.	knapp $\frac{1}{5}$
29.	Else Ba.	9 J.	8. 12.	$< \frac{1}{50}$	3	„ „ „	23. 2.	$> \frac{1}{5}$
30.	Irena Ve.	8 J.	8. 12.	$< \frac{1}{5}$	3	„ „ „	23. 2.	$> \frac{1}{5}$
31.	Elli Bo.	15 J.	8. 12.	$\leq \frac{1}{50}$	3	„ „ „	23. 2.	$> \frac{1}{5}$
32.	Grete Kn.	13 J.	8. 12.	etwas $> \frac{1}{50}$	2	0,5:1,0	23. 2.	$\gg \frac{1}{5}$

Ob das Anatoxin ohne jeden vorher vorhandenen Antitoxingehalt im Blute eine spezifische Antikörperbildung veranlassen kann, steht noch dahin; erfahrungsgemäß ist ein Organismus, der wenn auch nur Spuren spezifischer Antikörper hat, relativ leicht zur Vermehrung dieser Abwehrstoffe zu bringen, während der erste Anstoß zur Immunkörperbildung viel schwerer zu erreichen ist. Der Beweis für eine wirksame Immunisierung durch das Anatoxin gerade bei den refraktären Fällen müßte also erst noch erbracht werden.

Tabelle II.

B. Immunisierung mit Anatoxin ohne ausreichende Steigerung des Antitoxingehaltes.

Nr.	Name	Alter	Antitoxingehalt v. der Immunisierung		Immunisierung		Antitoxingehalt n. d. Immunisierung	
			Datum 1928	A. E.	Zahl der Injekt.	Dosierung ccm	Datum 1929	A. E.
1.	Heinz Kr.	16 M.	28. 12.	$< 1/50$	2	0,5 : 1,0	7. 5.	$< 1/20$
2.	Heinz M.	20 M.	28. 12.	$< 1/50$	2	„ „	7. 5.	$< 1/20$
3.	Erna M.	26 M.	28. 12.	$< 1/50$	2	„ „	7. 5.	$< 1/20$
4.	Konr. Ov.	30 M.	28. 12.	$< 1/50$	2	„ „	7. 5.	$< 1/20$

Bei 4 Säuglingen war der Antitoxingehalt nach 5 Monaten wohl angestiegen, war aber nicht ausreichend für eine sichere Immunität. Alle sind unter $1/20$ Antitoxin-Einheiten geblieben. Der Grund für die Erfolglosigkeit der Impfung bei diesen Kindern ist sicherlich einmal in ihrem Alter zu suchen; vielleicht genügten auch 2 Injektionen nicht, um den Antitoxintiter auf eine ausreichende Höhe zu bringen.

Zum Schluß kann der Hinweis nicht unterbleiben, daß das eigentliche Kriterium für den Wert der Methode nicht der Anstieg des Antitoxingehaltes im Blute und in den Zellen des Impflings ist, sondern sein Gefeitsein bei wirklicher Diphtheriegefahr. Die von uns geimpften Kinder sind bisher von Diphtherie verschont geblieben, aber sie sind auch einer nachweislich ernsten Infektionsgefahr nicht ausgesetzt gewesen. Nach den neuesten Berichten des Berliner Gesundheitsamtes hat die Immunisierung mit T. A. F. im Sommer 1928 die Kinder zu einem Prozentsatz von 2,4 Prozent nicht vor der Diphtherieerkrankung und zu einem Prozentsatz von 8,8 Prozent nicht vor dem Tode an

Diphtherie schützen können. Danach scheint die Diphtherie-Morbidität nicht unerheblich zurückgegangen zu sein. Eine nennenswerte Besserung oder Milderung der Mortalität ist indessen aus dieser statistischen Berechnung ohne weiteres jedenfalls nicht zu ersehen. Wenn auch Seligmann auf Grund dieser in großem Maßstabe durchgeführten Sammelforschungen zu dem Schluß kommt, daß die Schutzimpfungen mit T. A. F. zu einem befriedigenden Ergebnis geführt haben, und wenn auch andere Autoren auf Grund ihrer persönlichen Erfahrungen dieser Auffassung Seligmanns zustimmen, so sind damit die Akten über den wirklichen Wert der T. A. F. - Impfungen noch längst nicht geschlossen, denn von anderer Seite werden wenig überzeugende Ergebnisse nach T. A. F. - Impfungen (Seifert) berichtet, wieder andere Autoren weisen mit Recht auf die Mängel derartiger Statistiken hin und Friedberger vermißt sogar an der heutigen Diphtherieschutzimpfung überhaupt noch die „wissenschaftliche Stütze". Es wird also auch noch sehr eingehender, jahrelanger Beobachtungen bedürfen, um ein Urteil über die „Diphtheriefeiung" durch das Anatoxin zu gewinnen.

Zusammenfassung.

1. Es werden die verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie besprochen und ihre Wirksamkeit wie ihre Gefährlichkeit oder Unschädlichkeit kritisch gegeneinander abgeschätzt.
2. Sodann wird über eigene Beobachtungen an 36 Kindern im Alter von 12 Monaten bis 19 Jahren, die mit Anatoxin immunisiert wurden, berichtet.
3. Die Vorprüfung dieser Kinder auf Diphtherieempfänglichkeit geschah mit Di-Gift, erhitztem Di-Gift und Anatoxin. Dabei ergab sich:
   a) Die Schickreaktion gibt allein nicht sicheren Aufschluß über den Immunitätszustand, denn sie kann aus verschiedenen Gründen fehlzeigen; sie geht mit dem nach Römer bestimmten Antitoxingehalt nicht immer parallel.
   b) Die Anatoxinreaktion sollte in Verbindung mit der Schickreaktion über den Allergiezustand gegen den Diphtheriebazillus und sein Gift orientieren. Die Ergebnisse entsprachen nur in einzelnen Fällen den Voraussetzungen.

c) Exakteren Aufschluß gab die Antitoxinbestimmung nach Römer.

4. Die Verträglichkeit wird fast durchweg vom Alter der Impflinge abhängig befunden. Die Kinder des Kriech-, Spiel- und ersten Schulalters vertragen die Anatoxininjektionen fast mit Sicherheit ohne Impfreaktion; die älteren Kinder beantworten sie häufiger mit lokalen Reaktionen in Form von Rötung und Infiltration. Die Erwachsenen sind gegenüber den Impfungen äußerst empfindlich. Sie leiden neben heftigen Lokalreaktionen nicht selten an Allgemeinerscheinungen mit Fieber und Schüttelfrost, Glieder- und Kopfschmerzen.
5. Der Erfolg der Impfungen ist ungeachtet der unliebsamen Impfreaktionen durchaus befriedigend. 88,8 Prozent der geimpften Kinder hatten nach relativ kurzer Zeit eine bedeutende Steigerung ihres Antitoxingehaltes erfahren.
6. Der Erfolg wird nur erreicht durch dreimalige Injektion in einem Zeitraum von drei bis vier Monaten.
7. Es ist vor dem 6. Lebensjahre zu impfen, die Methodik der Impfung zu vereinfachen, und die Herstellung eines die unliebsamen Impfreaktionen weitgehend vermeidenden Impfstoffes anzustreben.
8. Ein abschließendes Urteil über den wirklichen Wert der Anatoxinimmunisierung wird erst bei Bewährung der erreichten Immunität bei ernster Diphtheriegefahr möglich sein.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Fräulein Prof. Dr. Meyer für ihre Anregung zu der vorstehenden Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Durchführung herzlichst zu danken.

Literatur-Verzeichnis.

Araos Alfaro: Die Immunisierung in Buenos-Aieres. Sem. med. Jg. 34, Nr. 36, S. 589—92. 1927.

Barikin-Kulikow, S. S. Minervin u. S. Kljuchin: Ueber das Anatoxin und Toxin. Zeitschrift für Immunitätsforsch. und exp. Therapie. Bd. 46, H. 6, S. 456—63. 1923.

v. Behring: Ueber ein neues Diphtherieschutzmittel. D. M. Wo., Jg. 39, Nr. 19. 1913.

— Gesamte Abhandlungen, neue Folge. 1915.

Bieber: Untersuchungen über die Schutzwirkungen des Behringschen Di-Schutzmittels T. A. in der Praxis. D. M. Wo., Jg. 46, Nr. 43. 1920.

Böhme, W.: Di.-Schutz durch Immunisierung mit lebender Di.-Lymphe. Zeitschrift für Immunitätsforsch. Bd. 46. 1926.

Darré, H., Loiseau und Lafaille: Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 40, Nr. 26, S. 1137—1140. Zentralblatt f. Kinderheilkunde, Bd. 17, S. 313.

— Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine antidiphtérique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 17, S. 668.

Deicher und Agullnik: Ueber gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Diphtherie. D. M. Wo., Jg. 53, Nr. 20, S. 825—27. 1927.

Eberhard, H. E.: Beiträge zur aktiven Immunisierung. Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 105, S. 614.

— Ergebnisse der aktiven Immunisierung mit T. A. F. nach H. Schmidt. D. M. Wo. Nr. 3. 1928.

Fischl, Paul: Zur Angelegenheit der Todesfälle nach Di.-Immunisierung im Badener Säuglingsheim. Wien. Klin. Wo., Jg. 39, Nr. 28, S. 818/19. 1926.

Fränkl, Herzig, Nobel: Ueber Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin. Wien. Med. Wo. 1928, Nr. 37, S. 1155.

Fonteyne, Paul: La vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. Serv. de méd. entfant hôp. Saint-Jean, Jg. 80. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 20, S. 672. 1927.

Fuerst, Käte und Klotz, M.: Ueber Diphtherieschutzimpfung. Therap. der Gegenw., Jg. 69, S. 1329. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 21 S. 735.

Glusmann, M P., Solowjewa und Gladstern, J. W.: Formalinisiertes Toxin als Immunisierungsmittel gegen Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh., Bd. 107, Heft 1, S. 130—42. 1927.

Gerstley, Jesse, R.: Sudden Death following prophylactic inoculations against Diphtheria. Med. clin. of North America, Bd. 9, Nr. 5, S. 1417—21. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 19, S. 596.

Graßberger, Roland: Zur Frage der Möglichkeit von Impfschädigungen durch prophylaktische Anwendung von T. A.-Gemischen. Arch. f. Hyg., Bd. 97, H. 314, S. 97—140. 1926.

Harvier, P., Requin: Essai d'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine en milieu scolaire. Paris, Méd., Jg. 16, Nr. 19, S. 456—60. Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 20, S. 423. 1926.

Kraus: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. W. M. Wo., Nr. 27, S. 859. 1928.

Kundratitz, Karl: Die präventive Schutzimpfung gegen Diphtherie mittels Toxoiden. W. Kl. Wo., Jg. 40, Nr. 29, S. 933—35. 1927.

Lereboullet, et Joannon: Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 40, Nr. 26. 1924. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 17, S. 311.

Lereboullet, Boulanger-Pilet et Gournay: Les résultats de la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 42. 1926. Zentralbl. f. Kinderheilkunde, Bd 19, S. 742.

Lereboullet et David, M.: L'épidémie parisienne de diphtérie de 1926/27. Paris Méd., Jg. 74, Nr. 23, S. 543 bis 546. 1927. Zentralbl. f. Kinderheilk. ,Bd. 21, S. 64.

Lesné, Marquérie et Mommignant: De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. Cpt. rend. des séances Bd. 96, Nr. 15, S, 120. Zentralbl. f. die ges. innere Medizin, Bd. 47, S. 572. 1927.

Löwenstein: Ueber Immunisierung mit atoxischen Toxinen. W. M. Wo., Jg. 47, Nr. 29. 1921.

— Ueber aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. Zeitschrift f. ges. exp. Medizin. Bd. 11, Heft 5—6. 1920.

Martin, L., Loiseau, Laffaille: Essais d'immunisation de collectivités avec d'anatoxine diphtérique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 41, Nr. 21, S. 885. 1925. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 18, S. 872.

Martin, Louis, Loiseau, G.: Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine. Journ. méd. franc., Bd. 15, Nr. 10. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 20, S. 384.

Martin, Louis: Sur l'immunisaion antidiphtérique avec l'anatoxine. Bull. de l'acad. de méd., Bd. 91, Nr. 18, S. 528 bis 530. 1925. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 17, S. 364.

Madero, Salvador: Die aktive Immunisierung mit Diphtherieanatoxin auf dem Lande. Med. ibera., Bd. 20, Nr. 456, S. 73/74. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 20, S. 120. 1926.

Nassau, Er.: Ueber Erfahrungen bei der Prophylaxe der Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin. D. M. Wo., Jg. 53, Nr. 26, S. 1087—88. 1927.

Opitz: Ueber moderne Diphtherie-Prophylaxe. D. M. Wo. 1922, S. 112.

— Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. Klin. Wo. 1925, S. 2397.

— Immunisierungsversuche beim Menschen gegen Diphtherie. Tagung d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Jena. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilk., Bd. 11, S. 204. 1921.

Pincherle, Maurizio, Carlo Bagnacci: Reazioni intradermiche et primi tentavi de immunisazzione attiva con l'anatossina difterica. Atti de reale acad. dei. fisiocrit. in Siena. Bd. 17. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 19, S. 564. 1926.

Pockels: Ist eine perorale Immunität gegen Diphtherie mit abgetöteten Di.-Bazillen möglich? Klin. Wo. Nr. 45. 1927.

Progulski, Redlich: Ueber die Immunisierung gegen Diphtherie mittels Di.-Toxoids. Polska gazata lekarska, Jg. 5, Nr. 49, S. 926/27. 1926. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 20, S. 490.

Ramon: De l'influence sur l'anatoxine diphtérique, de la précipitation par certains agents chimiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de Biol., Bd. 98, Nr. 5, S. 54—57. 1928. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 21, S. 892.

— L'anatoxine diphtérique et les anatoxines en général. Etude expér. Journ. méd. franc., Bd. 15, Nr. 10, S. 384—87. 1926. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 20, S. 383.

Ramon, Chr. Zöller: La floculation dans les mélanges antigène diphtérique sérum humain, et lappréciation de l'immunité antidiphtérique chez l'homme. Cpt. rend. des séances de la soc. de Biol. Bd. 98, Nr. 21, S. 1153—55. 1927. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 21, S. 802.

Ramon: La prophylaxie de la diphtérique et la vaccination par l'anatoxine diphtérique. Rev. d'hyg. et de méd. prév. Bd. 49, Nr. 6. Zentralbl. f. Kinderh. Bd. 21, S. 266. 1927.

— De la valeur comparée de l'anatoxine diphtérique et du floculat anatoxine-antitoxine pour la production de l'immunité antitoxique spézifique. Cpt. rend. des séances de la soc. de Biol. Bd. 98, S. 351—54. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 21, S. 802.

Sorge, Giuseppe: Vaccinazione antidifterica con l'anatossina di Ramon. Riv. clin. pediatr. Bd. 25. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 21, S. 673. 1927

Seligmann: Ueber die Ergebnisse der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie nach einjähriger Durchführung in Berlin Med. Welt Nr. 30, S. 1082. 1929.

Schmidt, H., Scholz, W.: Studium zur Kenntnis der Eigenschaften von Di.-Toxin-Antitoxingemischen. 1. Archiv f. Hygiene, Bd. 95, 1925, S. 308; 2. Archiv f. Hygiene, Bd. 96, 1926, S. 172; 3. Archiv f. Hygiene, Bd. 96, 1926, S. 231; 4. Archiv f. Hygiene, Bd. 96, 1926, S. 294.

Schmidt, H.: Zur Kenntnis der Natur der Di.-Toxin-Antitoxinflockung. Zeitschr. f. Immunitätsforschung und exp. Ther., Bd. 48, 1926.

Seifert: Bericht über die Diptherie-Schutzimpfung im Waisenhaus Rummelsburg. Münch. Med. Wo. 1928, Nr. 46, S. 1984.

Swodowsky, P. und Chalapina: Ueber die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mittels Anatoxin. Zentralbl. f. Bact. paras. Kr. und Infekt., Abt. 1, Bd. 101, H. 6—7, S. 350/51. 1927.

Wendenburg: Zunahme von Diphtherie und Scharlach. D. Med. Wo., Jg. 54, Nr. 1, S. 22/23. 1928.

Zingher, Abraham: Immunity results with diphteria toxoid (modified Toxin-Anatoxin). Proc. of the soc. f. exp. biol. med. Bd. 19, S. 187.

Zöller, Chr.: La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, des considérations de pathologie général que suggère son application en milieu épidémique. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 96, Nr. 10, S. 247. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 20, S. 39. 1926.

Zöller, Ramon, G.: La rhino-vaccination antitoxique et en particulier antidiphtérique. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 97, Nr. 26. S. 849—53. 1927. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 21, S. 164.

Zöller, Ramon, G.: Les vaccinations par voie nasale, le rhino-vaccination antitoxique. Proc. med., Jg. 35, S. 1049. 1927. Zentralbl. f. Kinderh., Bd. 21, S. 586

Friedberger: Diphtherie-Schutzimpfung. Med. Welt. Nr. 30, S. 1083, 1929.

Lebenslauf.

Als Sohn des Zollsekretärs Josef Ervenich wurde ich in Saarbrücken am 7. Dezember 1905 geboren. Ich besuchte drei Jahre die Volksschule und wurde Herbst 1915 in die I. Vorschulklasse des Realgymnasiums meiner Heimatstadt Duisburg-Ruhrort aufgenommen. Nach Erlangung der Reife am 10. März 1925 widmete ich mich dem Studium der Medizin zunächst in Münster, wo ich nach Ablauf von vier Semestern das medizinische Vorexamen bestand. Meine klinischen Studien trieb ich in Wien und Düsseldorf. Am Ende des Wintersemesters 1929/30 gedenke ich daselbst mein medizinisches Staatsexamen abzulegen.